

<https://helda.helsinki.fi>

Käänteishyljintä kantasolusiirroissa

Taskinen, Mervi

2017

Taskinen , M , Ryhänen , S & Vettenranta , K 2017 , ' Käänteishyljintä kantasolusiirroissa ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 3 , Sivut 251-258 . <
<http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo13541.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/237122>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Mervi Taskinen, Samppa Ryhänen ja Kim Vettenranta

Käänteishyljintä kantasolusiirroissa

Käänteishyljintä muodostaa edelleen keskeisen hoitoon liittyvän riskin potilaalle allogeenisten kantasolusiirtojen yhteydessä. Kehitys HLA-tyypityksessä sekä uudet siirremuodot ovat jossakin määrin vähentäneet tätä riskiä. Merkittäviä uusia vaihtoehtoja voimakasoireisen käänteishyljinnän hoitoon ei sitä vastoin viime vuosina ole saatu. Uusia hoitovaihtoehtoja suunniteltaessa on syytä muistaa, että allogeeninen kantasolusiirre vaikuttaa potilaan perussairauteen immunologisesti.

Allogeniset, vertamuodostavien kantasolujen siirrot ovat viimeksi kuluneiden runsaan neljän vuosikymmenen aikana vakiinnuttaneet asemansa osana monien syöpien sekä muiden vaikeiden sairauksien hoitoa. Saavutetut tulokset ovat tänä aikana kohentuneet merkittävästi niin, että toimenpiteen käyttöaluetta on laajennettu niin aikuis- kuin lapsipotilaillakin, ja aikuisiän siirroissa siirteen saajien yläikärajaa on ollut mahdollista nostaa ja aiempaa sairaampia potilaita saattaa hoidon piiriin. Nopeasti laajentunut vapaaehtoisluovuttajien joukko on mahdollistanut maailmanlaajuisesti toimenpiteiden määrän nopean kasvun.

Huolimatta merkittävästä kehityksestä HLA-tyypitysteknologiassa siirtojen lisääntyessä ei allogeenisen kantasolusiirron keskeinen komplikaatio, käänteishyljintä (GVHD), ole menettänyt merkitystään sairastavuuden ja kuolleisuudenkin aiheuttajana.

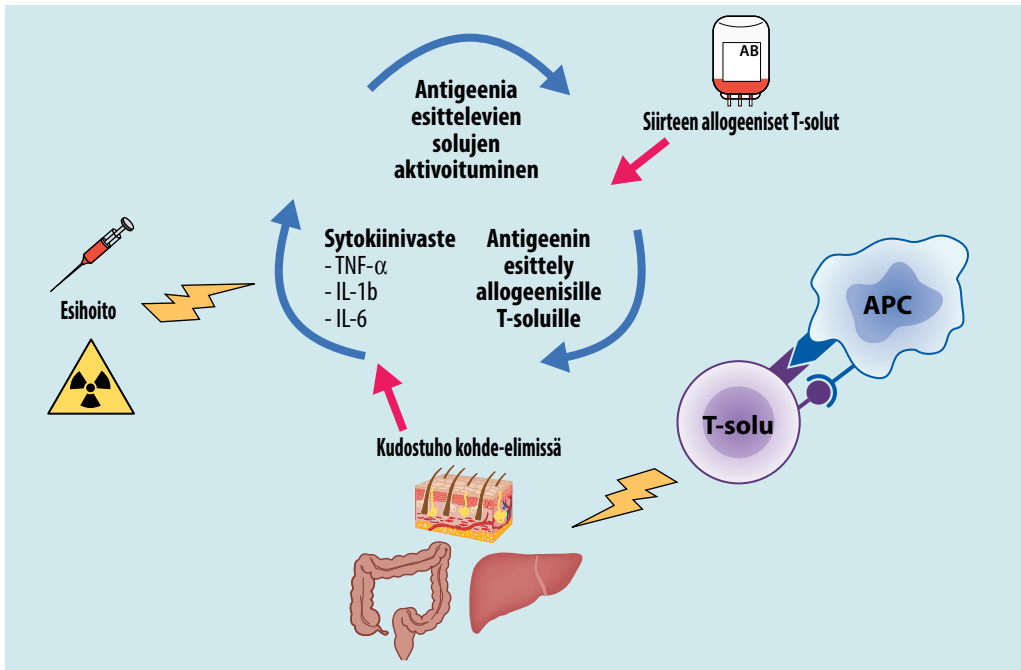
Käänteishyljinnän kehittymisen edellytyksenä on, että siirre sisältää immunokompetentteja soluja, siirteen saaja ilmentää kudoksissaan luovuttajalle vieraita antigeeneja ja saaja on kykenemätön siirrettyjen solujen tuhoamiseen (1). Harvinaisissa tapauksissa käänteishyljintä voi käynnistyä myös muissa tilanteissa kuin hematopoieettisen kantasolusiirron yhteydessä. Näitä ovat verensiirto ja kiinteiden elinten siirrot. Erot luokkien I ja II HLA-antigeeneissa saajan ja luovuttajan välillä muodostavat keskeisen perustan käänteishyljinnän esiintymiselle, mutta eroilla varsinaisen HLA-alueen ulkopuolella

(minor histocompatibility antigens, esimerkiksi HY ja HA-3) on myös merkitystä.

Akuutti käänteishyljintä

Käänteishyljintä on määritelty akuutiksi, kun se alkaa sadan päivän kuluessa allogeenisesta kantasolujen siirrosta (2). Akuutti käänteishyljintä käynnistyy kantasolusiirron esihoidon toksisten vaikutusten ja perustaudin aiheuttaman kudostuhon aktivoitessa potilaan antigeenia esittelevät solut erittämään sytokiineja. Nämä puolestaan saavat siirteen mukana potilaalle annetut alloreaktiiviset T-solut aktivoitumaan (**KUVA**). Seurauksena on T-solujen ekspanso potilaassa ja soluvälitteinen alloimmuuni-reaktio. T-solujen aiheuttama kudostuho lisää edelleen sytokiinineritystä, ja lopulta syntyy itseään kiihdyttävä immunologinen kiertoaktivaatio (3,4). T-soluvälitteinen alloimmuuniteetti ei rajoitu ensimmäiseen sataan päivään kantasolujen siirrosta, joten syntymekanismiltaan akuutin käänteishyljinnän kaltaista sairautta esiintyy myöhemminkin, erityisesti kevennettyjen esihoidtojen jälkeen (niin sanottu limittymisoireyhtymä sekä myöhäinen akuutti käänteishyljintä) (2).

Akuutti käänteishyljintä on tärkein kantasolusiirron käyttöä rajoittava komplikaatio, jonka vaikeimpiin muotoihin liittyy suuri kuolleisuus. Kliinisesti merkittävä akuutti käänteishyljintä kehittyy noin 40 %:lle aikuispotilaista, jotka saavat siirteen HLA-identtiseltä sisaruk-



KUVA. Akuutin kääntheishyljinnän käynnistyminen ja syntyvä immunologinen kiertoaktivaatio. APC = antigeenia esittelevä solu. Muokattu viitteistä 2,3.

selta, ja noin 60 %:lle niistä, jotka saavat siirteen HLA-sopivalta rekisteriluovuttajalta (5). Alloimmunireaktion kohteina akuutissa kääntheishyljinnässä ovat iho, suolisto ja maksa.

Oireet ja löydökset. Tyypillinen makulopapulaarinen ihottuma kehittyy noin 80 %:lle kääntheishyljintää sairastavista. Ihon akuutin kääntheishyljinnän vaikeusaste vaihtelee suuresti lievistä paikallisesta ihottumasta koko vartalon peittävään erythrodermiaan ja nekroottiseen dermolyyysiin. Suoliston ja maksan oireilu on suunnilleen yhtä yleistä ja kehittyy joka toiselle akuuttia kääntheishyljintää sairastavalle (2). Maksassa kääntheishyljintä kohdistuu pieniin sappiteihin aiheuttaen kolestaattisen maksavaurion. Suolistossa tyypillinen oire on runsas vetinen ripuli, mutta hankalimmissa muodoissaan suoliston kääntheishyljintä aiheuttaa voimakkaita krampinimaisia vatsakipuja, veriripulin ja suolitukoksen. Ruokatorven ja mahalaukun kääntheishyljintä oireilee pahoinvointina, ruokahaluttomuutena ja oksenteluna.

Akuutin kääntheishyljinnän diagnoosi on kliininen ja perustuu edelleen tyypillisten oireiden

havainnointiin ja muiden syiden poissulkuun. Potilaan perustauti, esihoidon toksiset vaikutukset ja infektiot aiheuttavat usein oireita, jotka muistuttavat kääntheishyljintää ja muodostavat merkittävän diagnostisen haasteen. Erityisesti maksan ja suolen kääntheishyljinnän diagnosointi iho-oireiden puuttuessa voi olla vaikeaa ja vaatii seurantaa, oireiden toistuvaa uudelleenarviointia, mikrobiologisia tutkimuksia sekä tarvittaessa histologisia näytteitä (6). Toimivia laboratorioarvoja kääntheishyljinnän diagnostiikan tarkentamiseksi ja ennusteen määrittämiseksi ei ole toistaiseksi löytynyt (7). Samoin akuutin kääntheishyljinnän vaikeusasteen määrittely perustuu edelleen pääosin kliinisesti arvioitaviin oireisiin, kuten ripulin määrään ja ihottuman laajuuteen (**TAULUKKO 1**) (8).

Hoito. Käynnistyneen kääntheishyljinnän hoitaminen on vaikeaa, joten ehkäisy on ratkaisevan tärkeää kantasolusiirron onnistumisen kannalta. Kääntheishyljinnän kehittyminen pyritään estämään huolellisella luovuttajavalinnalla ja käyttämällä esihoidossa ja siirron jälkeen

TAULUKKO 1. Käänteishyljinnän kliininen luokitus (8). Gradus on käänteishyljinnän vaikeusaste, stage tarkoittaa elin-kohtaista vaikeusastetta.

Stage	Iho	Maksa (bilirubiini)	Ylämaha-suolikanava	Alamaha-suolikanava (ripulin määrä)
0	Ei ihottumaa	< 35 µmol/l	Ei pahoinvointia, oksentelua tai syömättömyyttä	Aikuiset: < 500 ml/vrk tai < 3 ulostuskertaa/vrk Lapset: < 10 ml/kg/vrk tai < 4 ulostuskertaa/vrk
1	Makulopapulaarinen ihottuma < 25 % ihon pinta-alasta	35–50 µmol/l	Pahoinvointia, oksentelua, syömättömyyttä	Aikuiset: 500–999 ml/vrk tai 3–4 ulostuskertaa/vrk Lapset: 10–19,9 ml/kg/vrk tai 4–6 ulostuskertaa/vrk
2	Makulopapulaarinen ihottuma 25–50 % ihon pinta-alasta	51–100 µmol/l		Aikuiset: 1 000–1 500 ml/vrk tai 5–7 ulostuskertaa/vrk Lapset: 20–30 ml/kg/vrk tai 7–10 ulostuskertaa/vrk
3	Makulopapulaarinen ihottuma > 50 % ihon pinta-alasta	101–250 µmol/l		Aikuiset: > 1 500 ml/vrk tai > 7 ulostuskertaa/vrk Lapset: > 30 ml/kg/vrk tai > 10 ulostuskertaa/vrk
4	Yleistynyt erythrodermia > 50 % ihon pinta-alasta sekä ihon deskvamaatio > 5 % pinta-alasta	> 250 µmol/l		Voimakas vatsakipu tai suolitukos tai makroskooppinen veriulosteisuus (riippumatta ulosteen määrästä)

Kokonaisvaikeusaste:

Gradus 0: Stage 0 kaikissa elinryhmissä

Gradus I: Stage 1–2 iho-oireet ilman maha-suolikanavan tai maksan oireita

Gradus II: Stage 3 iho-oire tai stage 1 maksaoire tai stage 1 ylemmän maha-suolikanavan oire tai stage 1 alemman maha-suolikanavan oire

Gradus III: Stage 2–3 maksaoire tai stage 2–3 alemman maha-suolikanavan oire ja stage 0–3 iho-oire tai stage 0–1 ylemmän maha-suolikanavan oire

Gradus IV: Stage 4 iho-oire, maksaoire tai alemman maha-suolikanavan oire ja stage 0–1 ylemmän maha-suolikanavan oire

immunosuppressiivisia lääkkeitä. Luovuttajan valinnassa HLA-geenilokusten sopivuus luovuttajan ja vastaanottajan välillä ratkaisee pitkälti käänteishyljinnän kehittymisen riskin. HLA-identtinen sisarus on periaatteessa paras luovuttaja käänteishyljinnän riskin kannalta. Rekisteriluovuttajilta tehdyissä siirroissa käänteishyljinnän kehittymisen riski on suoraan verrannollinen eroihin potilaan ja luovuttajan HLA-geenilokuksissa. HLA-geenien tarkentunut analytiikka on pienentänyt käänteishyljinnän kehittymisen riskin rekisteriluovuttajilta tehdyissä siirroissa lähelle sisarussierrojen tasoa (5). Napaveren kantasoluilla tehdyissä siirroissa käänteishyljinnän kehittyminen on harvinaisempaa, ja siksi niissä sallitaan enemmän eroavuuksia luovuttajan ja potilaan HLA-geenilokuksissa (2).

Esihoidossa käänteishyljinnän riski huomioidaan käyttämällä vasta-aineita, kuten antitymo-

sytytiglobuliinia tai CD52-spesifistä alemtutsumabia, jotka poistavat siirteestä T-soluja *in vivo*. Kantasolujen siirron jälkeen käänteishyljinnän riskiä pienennetään antamalla immunosuppressiivisia lääkkeitä, tavallisimmin metotreksaattia ja kalsineuriinin estäjiä, siklosporiinia tai takrolimuusia (3). Kantasolusiirteiden käsittely poistamalla käänteishyljinnän kehittymisen kannalta oleellinen T-solujen osajoukko *ex vivo* on lupauksia herättävä keino hallita käänteishyljintää (9). Esimerkiksi alfa-beeta-positiivisten T-solujen poisto siirteestä mahdollistaa kantasolusiirteiden antamisen potilaalle HLA-geenilokusten suhteen haploidenttiseltä luovuttajalta käytännössä ilman riskiä merkittävän käänteishyljinnän kehittymiseen (10).

Ihon lievän käänteishyljinnän hoidoksi riittää yleensä paikallinen glukokortikoidivoide, mutta ihon hankalamman käänteishyljinnän ja maksan tai suolen käänteishyljinnän hoidoksi

tarvitaan systeeminen glukokortikoidihoito (3,6). Noin puolet potilaista vastaa prednisonille, mutta glukokortikoidille resistenteiksi tai riippuvaisiksi jäävien potilaiden ennuste on edelleen erittäin huono. Heillä on paitsi suuri riski menehtyä akuutin käänteishyljinnän oireisiin, myös kehittää hengen- vaarallinen infektio pitkittyvän immunosuppressiivisen hoidon aikana. Uudet kokeelliset keinot näiden potilasryhmien hoitamiseksi, kuten kehonulkoinen fotofereesi, mesenkymaaliset kantasolut ja lukuisat täsmälääkkeet, ovat herättäneet perustellusti lupauksia, mutta lopullinen näyttö niiden tehosta puuttuu edelleen (3,11).

Vaikean käänteishyljinnän hoitoon systeeminen glukokortikoidi – puutteellisesti hoitoon vastaavien ennuste huono.

Krooninen käänteishyljintä

Kroonista käänteishyljintää esiintyy noin 30–70 %:lla allogeenisen kantasolusiirron saaneista. Kliininen taudinkuva on hyvin vaihteleva: oireita voi olla yhden tai useamman elinjärjestelmän alueelta, ja ne voivat vaikuttaa elämänlaatuun merkittävästi tai olla hyvin lieviä, tuskin havaittavia muutoksia. Kroonisen käänteishyljinnän kliiniset oireet ilmaantuvat suurimmalla osalla potilaista jo ensimmäisen kantasolujen siirron jälkeisen vuoden aikana, mutta joillakin vasta vuosien jälkeen. Tällöin mukana on yleensä myötävaikuttavia seikkoja, kuten infektio tai immunosuppressiivisen lääkityksen lopettaminen.

Kroonisen käänteishyljinnän synnyssä keskeisiä vaikuttajia ovat tulehdus, luontaisen ja adaptiivisen soluvälitteisen ja vasta-ainevälitteisen immuunivasteen muutokset ja immuunivasteen normaalin säätelyn epätasapaino sekä fibroosi. Nämä osatekijät ovat läsnä eri elinmanifestaatioissa, mutta niiden keskinäinen merkitys elinaurion synnyssä vaihtelee kohde- elimen mukaan. Kroonisen käänteishyljinnän kliininen kuva muistuttaa usein autoimmuunisairauksia, kuten sklerodermaa tai Sjögrenin oireyhtymää.

Riskitekijät. Krooniselle käänteishyljinnälle altistavia tekijöitä on hiljattain arvioitu laajassa, liki 3 000 potilasta käsittävässä analyysissä

(12). Monet riskitekijät olivat samoja akuutille ja krooniselle käänteishyljinnälle. HLA-kudostyyppin ero ja koko kehon sädehoito esihoidossa vaikuttivat voimakkaammin akuutin

kuin kroonisen käänteishyljinnän syntyyn. Sen sijaan kasvutekijällä mobilisoidun veren kantasolusiirte- en, iäkkään luovuttajan tai nais- puolisen luovuttajan käyttö mies- puoliselle vastaanottajalle lisäsivät nimenomaan kroonisen käänteis- hyljinnän riskiä. Kun tutkijat vaki- oivat kroonisen käänteishyljinnän riskitekijöiden analyysissä akuutin

käänteishyljinnän esiintymisen, säilyivät mainitut seikat edelleen merkittävänä, mikä viittaa siihen, että krooninen käänteishyljintä ei ole pelkästään akuutin käänteishyljinnän jatke tai loppuvaihe, vaan sen patogeneesiin vaikuttavat myös itsenäiset, osin vielä tuntemattomat me- kanismit.

Kliininen taudinkuva erottaa klassisen kroonisen käänteishyljinnän akuutista. Joskus potilaalla on yhtä aikaa sekä akuuttiin että krooniseen käänteishyljintään sopivia oireita tai löydöksiä, jolloin kyse on limittäisoireisesta, kroonisesta käänteishyljinnästä.

Oireet ja löydökset. Kroonisen käänteishyljinnän diagnoosi on pitkälti kliininen, eikä tois- taiseksi ole käytettävissä luotettavia biomarkke- reita diagnostiikan kulmakiviksi. Tämän vuoksi potilaan oirekuvauksen tulee olla systemaatti- nen, kaikkien kohde-elinten arvioon perustu- va. Kroonisen käänteishyljinnän vaikeusasteen arviointiin on hiljattain otettu käyttöön kan- sainvälinen luokitus, joka kattaa kaikki kohde- elimet ja lisäksi määrittelee, mitkä oireista ja löydöksistä riittävät yksinään käänteishyljinnän diagnoosiin (diagnostiset muutokset) ja mit- kä vaativat vahvistukseksi diagnoosia tukevan biopsialöydöksen, toiminnan testauksen, radio- logisen löydöksen tai muun tyypillisen poik- keavuuden (esimerkiksi poikkeava keuhkojen toiminta tai Schirmerin imupaperikoe) (13). Kroonisen käänteishyljinnän oireet ja löydök- set on esitetty **TAULUKOSSA 2**. Tämän lisäksi käänteishyljinnän vaikeus arvioidaan elinjär- jestelmittäin asteikolla 0–3, jossa nolla osoittaa oireettomuutta ja kolmonen erittäin invalidi-

TAULUKKO 2. Kroonisen kääntheishyljinnän oireet ja löydökset.

Diagnostiset oireet ja löydökset	Tyypilliset oireet ja löydökset	Muut oireet ja löydökset	Sekä akuutissa että kroonisessa kääntheishyljinnässä
Iho, limakalvot, silmät			
Poikiloderma Puna- tai valkojäkälä-tyypiset iho- ja limakalvomutokset Skleroderma Naiset: emättimen arpeumat, kiinnikkeet Miehet: fimoosi, virtsaputken ahtaumat	Pigmenttipuutokset Kynsien pitkittäinen uurteisuus, halkeilu ja irtoaminen Genitaalien pinnalliset ja syvät haavaumat Silmien kuivuminen Sarveis- ja sidekalvon tulehdus Sarveiskalvon arpeumat	Hikoilun väheneminen Ihon kuivuminen Ihon hypo- tai hyperpigmentaatio Silmien valonarkuus Luomireunan tulehdus	Eryteema Kutina Makulopapulaarinen ihotuma lentulehdus Suukipu
Maha-suolikanava			
Yläruokatorven ahtaumat ja kouroumat		Haiman eksokriininen vajaatoiminta	Ruokahaluttomuus Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Laihtuminen Maksa-arvojen suureneminen
Kehkot			
Ahtauttava bronkioliitti	Ilmasalpaus, bronkiektasiat	Restriktiivinen keuhkosairaus Kryptogeeninen organisoitu keuhkokuume	
Lihakset ja nivelet			
Jännekalvotulehdus Niveljäykkyys Kontraktuurat	Myosiitti	Turvotus Lihaskrampit Niveltulehdus ja -kipu	
Hematopoieesi ja immuunijärjestelmä			
		Trombosytopenia Eosinofilia Lymfopenia Hypo- tai hypergammaglobulinemia Autovasta-aineet (AIHA, ITP)	
Muut			
		Askites Perifeerinen neuropatia Myastenia gravis	

soivaa ja intensiivistä systeemistä lääkitystä ja muita tukitoimia vaativaa oireilua.

Ihon, limakalvojen ja silmien alueen muutokset ovat yleisimpiä kroonisen kääntheishyljinnän ilmenemismuotoja. Iholla diagnostisia muutoksia ovat muun muassa punajäkälätyyppinen ihomuutos, syvät tai pinnalliset (morphea) skleroottiset ihomuutokset tai val-

kojäkälä. Haavan paraneminen on hidastunut, ja myös lymfakierto voi olla heikentynyt, mikä aiheuttaa turvotuksia raajojen ääreisosissa. Heikentynyt lämpövaihteluiden sieto ja hikoilun vähentyminen liittyvät hikirauhasten tuhoutumiseen. Kynsien pitkittäinen uurteisuus ja hauraus sekä hiusten hauraus, ennenaikainen harmaantuminen ja pälvikaljuus ovat tyypillisiä

Ydinasiat

- » Käänteishyljintä on allogeenisen kantasolusiirron keskeinen komplikaatio.
- » Sen vaikutus toimenpiteeseen liittyvään sairastavuuteen ja kuolleisuuteen on merkittävä.
- » Siirre kohdistaa immunologisen vaikutuksensa myös potilaan perussyöpäsairaukseen.
- » Tarkentunut HLA-typitys on vähentänyt käänteishyljinnän riskiä.
- » Uudet siirremuodot (haploidenttiset) tulevat vähentämään oireisen käänteishyljinnän riskiä merkittävästi.

käänteishyljinnän löydöksiä. Ihon sklerosoiviin muutoksiin saattaa liittyä myös nivelten liikerajoituksia sekä nivel- ja jännekalvojen tulehdusta.

Limakalvojen kroonisen käänteishyljinnän oireita esiintyy usein samanaikaisesti sekä suun, maha-suolikanavan että genitaalialueen limakalvoilla. Yleinen oire on limakalvon kuivuminen ja atrofia. Diagnostisia muutoksia suussa ovat punajäkälämuutokset, jolle on tyypillistä punoittavalla limakalvolla nähtävä vaalea pitsimäinen verkkokuvioitus. Verkkomainen pintarakenne voi olla nähtävissä ruokatorven alueella, jossa vaikea, krooninen käänteishyljintä johtaa kuroumiin ja ahtaumiin. Maha-suolikanavan käänteishyljintään liittyvä laihtuminen ja aliravitsemus voivat johtua suoliston limakalvojen muutoksista tai haiman eksokriinisen toiminnan vajauksesta. Genitaalialueen limakalvoilla diagnostisina pidetään puna- tai valkojäkälätyyppisiä muutoksia, ja naisilla lisäksi emättimen arpeumia sekä häpyhuulten kiinnikkeitä ja miehillä esinahan ahtautta sekä virtsaputken ahtaumaa.

Silmien sidekalvojen kivulias kuivuminen ja jopa arpeuttavat muutokset ovat krooniselle käänteishyljinnälle diagnostisia muutoksia. Muita tyypillisiä muutoksia ovat silmien valon-

arkuus, periorbitaalinen hyperpigmentaatio ja silmäluomen reunan tulehdus. Silmäoireiden diagnostiikka ja hoito vaativat aina silmälääkärin panosta.

Keuhkojen oireet ovat kroonisen käänteishyljinnän vakavimpia ilmenemismuotoja. Diagnostisena muutoksena on kryptogeeninen organisoituva keuhkokuume (entinen obliteroiva bronkioliitti). Yskä ja rasituksen ilmaantuva hengitysvaikeus ovat tavallisia, mutta monet potilaat ovat myös pitkään suhteellisen vähäoireisia. Keuhkojen toimintaa onkin seurattava säännöllisesti kahden vuoden ajan kantasolujen siirrosta. Keuhkojen käänteishyljintään viittaa sekuntikapasiteetin pieneneminen osuuteen alle 75 % viitearvosta tai vähintään 10 %:n heikkeneminen kantasolusiirtoa edeltäviin tasoihin nähden. Keuhkojen tietokonetomografiassa uloshengityksen aikana selvimmin näkyvät ilmasalpaus, pienten ilmäteiden paksuuntuminen tai keuhkoputkien laajentumat ovat tyypillisiä krooniselle käänteishyljinnälle.

Hoito. Käänteishyljinnän lääkityksellä pyritään antamaan aikaa immunologisen toleranssin synnylle pyrkimyksenä ehkäistä pysyvien elinvaurioiden synty (14,15). Lievän kroonisen käänteishyljinnän hoidoksi riittää paikallishoito, kuten esimerkiksi ihon perus- tai glukokortikoidivoiteet tai kosteuttavat silmätipat. Jos potilaalla esiintyy kolmen tai useamman elimen oireita, yhdenkin elimen oire on vähintään toista vaikeusastetta, keuhkoissa on käänteishyljintää tai mukana on trombosytopenia tai hyperbilirubinemia, tulee systeemistä immunosuppressiota syventää. Kohtalaisessa tai sitä vaikeammassa käänteishyljintäoireilussa systeemisen hoidon pituuden tulee olla vähintään vuosi. Ensisijainen immunosuppressiivinen lääkitys on systeeminen glukokortikoidihoito joko yksinään tai yhdistettynä siklosporiiniin tai takrolimuusiin.

Noin 50–60 % kroonisesta käänteishyljintää sairastavista potilaista tarvitsee glukokortikoidin rinnalle muuta lääkitystä kahden vuoden kuluessa systeemisen lääkityksen aloittamisesta (14). Syynä lisälääkityksen tarpeeseen on käänteishyljintäoireilun eteneminen, uusien elinmanifestaatioiden ilmaantuminen tai kykenemättömyys purkaa glukokortikoidilääki-

tystä ilman oireiden aktivaatiota. Toistaiseksi käytäntö ei ole täysin vakiintunut toisen linjan hoidon suhteen. Lupaavimpana uutena hoitomuotona on kehonulkoisen fotofereesi, jolla on saatu vaste jopa 60–70 %:lle potilaista. Eri-tyisesti käänteishyljinnän autoimmuunityyppisissä muodoissa, kuten sytopenioissa, saadaan hoitovaste noin 66–86 %:lle potilaista CD20-vasta-aineella eli rituksimabilla. Mesenkymaalistien kantasolujen annolla on saatu vaste noin puolelle hoidetuista. Systeemisen immunosuppression rinnalla on tärkeää huolehtia aliravitsemuksen ehkäisystä sekä infektioprofylaksista *Pneumocystis jirovecii*-, sieni- ja ajoittain myös virusinfektioita vastaan.

Krooniseen käänteishyljintään ja sen hoitoon liittyy komplikaatioiden sekä kuoleman riski. Noin puolet aikuispotilaista pääsee irrottautumaan immunosuppressiivisesta lääkityksestä seitsemän vuoden sisällä systeemisen lääkityksen aloittamisesta. Lapsilla ennuste tässä suhteessa on jonkin verran parempi. Tulevaisuudessa B-solujen vähentäminen tai immunomodulaatio, regulatoristen T-solujen lisääminen tai fibroosin syntyyn vaikuttavat hoidot voivat merkittävästi helpottaa kroonisen käänteishyljinnän aiheuttamaa tautikuormaa.

MERVI TASKINEN, dosentti, erikoislääkäri

SAMPPA RYHÄNEN, LT, erikoislääkäri

KIM VETTERANTA, dosentti, osastonylilääkäri

HYKS Lasten ja nuorten sairaala

Veri- ja syöpätautien sekä kantasolusiirtoyksikkö
Helsingin yliopisto

Lopuksi

Käänteishyljintä, eli siirteen sen saajaan kohdistama immuunivaikutus, on kuin tuli vanhassa sanonnassa – hyvä renki mutta huono isäntä. Vielä lähivuosina tasapainoilu kliinisen käänteishyljinnän ja hyödyllisten siirteen tarttumista parantavien sekä antileukeemisen vaikutusten välillä tulee jatkumaan. Hyödylliset vaikutukset perustuvat selekoimattoman, hematopoieettisen kantasolusiirteen sisältämien, immunologisesti aktiivisten solujen toimintaan. Kehitys kuitenkin käy ensi vaiheessa kohti käsiteltyjä siirteitä, joissa ennen muuta $\alpha\beta$ -T-solujen sekä B-solujen määrää on voimakkaasti vähennetty. Tällöin siirteeseen kuitenkin jäävät muun muassa $\gamma\delta$ -T-solut sekä NK-solut siirteen tarttumisen varmistamiseksi sekä nopean immunorekonstituution takaamiseksi ilman kliinistä käänteishyljintää (9). On ennakoitava, että tulevaisuudessa kykymme saavuttaa hematopoieesin rekonstituutio terveillä soluilla ilman kliinisesti merkittävää käänteishyljintää paranee merkittävästi. Hoidossa voitaneen hyödyntää eri T-solualaryhmiä kuten regulatorisia T-soluja, mutta silti säilyttää siirteen antileukeeminen teho. ■

SIDONNAISUUDET

Mervi Taskinen: Ei sidonnaisuuksia

Samppa Ryhänen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer)

Kim Vetteranta: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Graft-versus-host disease in stem cell transplantation

Graft-versus-host disease (GvHD) remains a major treatment-related risk in patients undergoing stem cell transplantation. Although advances in HLA-typing and graft types have reduced the risk of GvHD, a breakthrough in the treatment of severe GvHD is still lacking. Allogeneic stem cell transplant has potentially beneficial immunological effects on the malignant disease necessitating transplantation, and the importance of these effects must be considered when treating GvHD.

KIRJALLISUUTTA

1. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966-1967;62:21–78.
2. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550–61.
3. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood* 2014;124:363–73.
4. Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2016;173:190–205.
5. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, ym. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296–307.
6. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood* 2016;127:1544–50.
7. Ali AM, DiPersio JF, Schroeder MA. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute graft-versus-host disease: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1552–64.
8. Harris AC, Young R, Devine S, ym. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:4–10.
9. Li Pira G, Di Cecca S, Montanari M, ym. Specific removal of alloreactive T-cells to prevent GVHD in hemopoietic stem cell transplantation: rationale, strategies and perspectives. *Blood Rev* 2016;30:297–307.
10. Bertaina A, Merli P, Rutella S, ym. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124:822–6.
11. Holtan SG, MacMillan ML. A risk-adapted approach to acute GVHD treatment: are we there yet? *Bone Marrow Transplant* 2016;51:172–5.
12. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, ym. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117:3214–9.
13. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, ym. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389–401.
14. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;125:606–15.
15. Lee SJ, Flowers MED. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:134–41. DOI 10.1182/asheducation-2008.1.134.